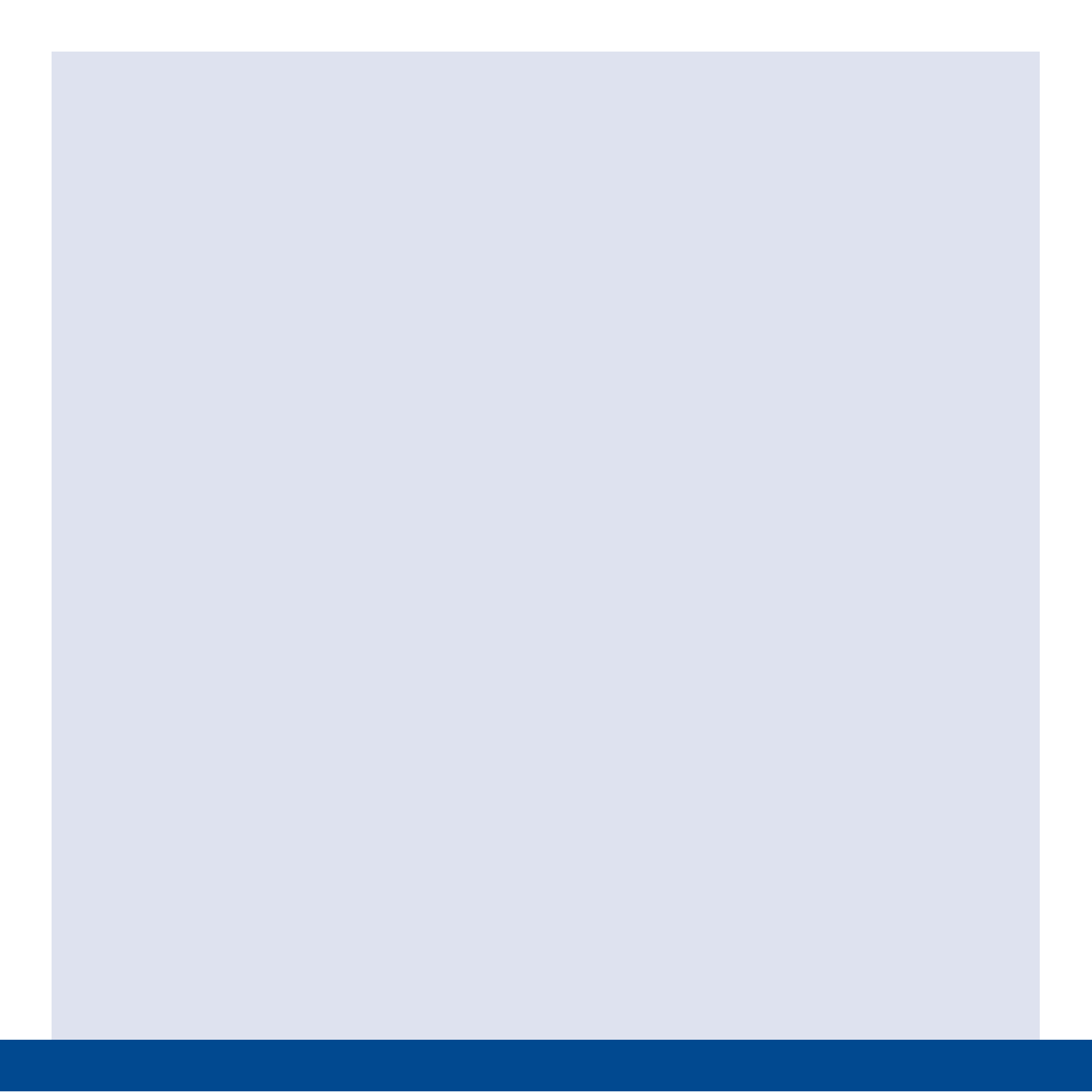


Prof.dr. G.A. van der Marel

Moleculen en dromen



Universiteit Leiden



Moleculen en dromen

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. G.A. van der Marel

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Synthetische Organische Chemie

aan de Universiteit Leiden

op 22 september 2006



Universiteit Leiden

Mijnheer de rector magnificus, geachte toehoorders,

Ieder mens heeft een droom. Het is van oudsher aan artiesten voorbehouden om een poging te doen hun droom in een kunstwerk te vatten. Andere stervelingen bewaren hun droom voor zichzelf of delen deze met diegene waar ze zoveel vriendschap van ondervinden dat ze over de inhoud begrip veronderstellen. Het blijkt dat in deze tijd het uitspreken van een droom niet alleen als positief, maar soms zelfs als noodzakelijk wordt gezien. De redenering is dat de droom zich vertaalt in passie, die op haar beurt talent en werkkraft stimuleert en daarmee de drijvende kracht is achter positieve inspanningen. Het verwoorden van een droom kan je een baan bezorgen of de indruk vestigen dat je een beter mens bent. De bespreking van een droom kan in het openbaar plaatsvinden.

Zo heb ik iemand mogen ontmoeten wiens droom het was om alle chemicaliën uit de wereld te helpen. Chemicaliën vernam ik zijn de bron van het meeste kwaad. Zij zijn bijvoorbeeld de oorzaak van ongeneeslijke ziekten en het gat in de ozonlaag. Verslavende middelen, niet werkende geneesmiddelen, het zijn allemaal chemicaliën. Chemicaliën zijn voor veel mensen het synoniem van gif en milieuvervuiling. In de ideale wereld van deze mensen horen geen chemicaliën thuis.

Wat gebeurt er als chemicaliën uit de wereld verdwijnen? In de Van Dale worden chemicaliën omschreven als scheikundige stoffen. Dit betekent dat chemicaliën een verzameling moleculen zijn. Zo'n verzameling kan één soort, maar ook een mengsel van verschillende moleculen bevatten. Bij een mengsel is het de eerste taak van een chemicus de componenten te scheiden. Eenmaal een hoeveelheid van dezelfde soort moleculen in handen kan de structuur worden vastgesteld. De identiteit van een molecuul ligt vast in zijn structuur.

De structuur van moleculen wordt bepaald door de samenstellende atomen die op een specifieke manier met elkaar verbonden zijn. Scheikundigen hebben ontdekt dat moleculen met dezelfde structuur ook dezelfde eigenschappen hebben. En hier niet minder belangrijk: er is vastgesteld dat in de waarneembare wereld alle materie is opgebouwd uit atomen en moleculen. Niet alleen alle dode materie maar ook alles wat leeft bestaat uit chemicaliën. De mens zelf is een verzameling samenwerkende chemicaliën. Als alle chemicaliën verdwijnen, betekent dit het einde van de wereld, van het leven. Wat overblijft, is een heelal met alleen zwarte gaten.

Er wordt over chemicaliën ook genuanceerder gedacht. In dit geval spreekt men over stoffen. De droom is dat stoffen ingedeeld kunnen worden in natuurlijke en chemische stoffen. Men denkt dat natuurlijke stoffen nuttig en gezond zijn, terwijl chemische stoffen slecht zijn en op zijn best het korte termijn belang dienen. Natuurlijke stoffen hebben als enige overeenkomst dat zij in de levende natuur worden gesynthetiseerd. Zowel natuurlijke als chemische stoffen bestaan zoals gezegd uit moleculen en moleculen moeten op hun eigenschappen worden beoordeeld. Het vaststellen van de eigenschappen van een molecuul of in scheikundige termen de reactiviteit is een belangrijk doel van de scheikunde. Deze onderzoekdiscipline heeft bepaald dat de verdeling 'natuurlijk is goed en chemisch slecht' niet klopt.

Veel natuurlijke stoffen zijn giftig en er moet bij worden vermeld dat giftigheid een relatief begrip is. Sommige planten bijvoorbeeld, proberen te overleven door te voorkomen dat zij opgegeten worden. Het wapen van zulke planten is het produceren van een molecuul in hun bladeren of wortels. Dit molecuul heeft als taak om bij het eten van de bladeren of wortels ziekte of de dood van de consument te veroorzaken. Er

zijn insecten die een bepaald molecuul als waarschuwing produceren als er gevaar dreigt. Soms wordt er vervolgens weer een molecuul gemaakt waarmee de vijand uit de weg wordt geruimd. Misschien wel het bekendste voorbeeld van chemische wapens uit de natuur zijn antibiotica. Deze stoffen worden bijvoorbeeld door micro-organismen als gisten geproduceerd om vijandelijke bacteriën te doden. Een aantal van deze moleculen is ook te gebruiken om ziekteverwekkers van de mens te bestrijden. De wetenschap heeft van deze stoffen succesvolle geneesmiddelen gemaakt, maar door overmatig gebruik zitten we nu met het probleem van resistentie opgescheept. Eigenlijk is resistentie de chemische tegenaanval van bacteriën, die we door onze handelwijze sterker hebben gemaakt. De strijd om het bestaan vindt ook op moleculair niveau plaats en chemische oorlogvoering is een onderdeel van de evolutie. Het is een proces van miljoenen jaren van onovertroffen perfectioneren. De meest complexe moleculen worden in levende organismen geproduceerd en het meest effectieve gif moet onder de natuurlijke stoffen worden gezocht.

Iedereen weet dat de aarde geen platte schijf is die zich in het middelpunt van het heelal bevindt. Dat de mens de kroon is op de evolutie heeft standgehouden. In het verlengde daarvan wordt gedacht dat de stofwisseling in menselijke cellen nauwelijks overeenkomsten vertoont met andere organismen. Een belangrijk aspect van het leven is de reproductie. De basis hiervoor is de erfelijkheid en deze ligt vast in de nucleïnezuren. Het blijkt moeilijk te aanvaarden maar elk levend organisme gaat door het leven en kan zich vermenigvuldigen op basis van nucleïnezuren. Nucleïnezuren zijn een klasse van moleculen die een oneindig aantal verschillende verschijningsvormen hebben. Nucleïnezuren kunnen voorgesteld worden als een lange kralenketting. De ketting bestaat uit vier verschillende

soorten kralen of basen. De draad die kralen verbindt bestaat uit een herhaling van dezelfde suiker en fosfaat groepen. De lengte van de ketting en de volgorde van de basen bepalen de erfelijke code. De code van elk organisme is uniek maar vertoont grote overeenkomsten met die van andere organismen. Een mens en een resusaap bijvoorbeeld hebben voor meer dan 92% dezelfde erfelijke code.

Iedere cel van een organisme bevat een kern met daarin precies hetzelfde nucleïnezuurmolecuul, dat DNA wordt genoemd. Als een cel zich deelt verdubbelt het DNA zich en wordt een identiek tweede DNA molecuul gevormd. Op deze wijze ontstaat eenzelfde cel. Een levende cel moet zijn taak verrichten en daarom wordt op gezette tijden het DNA molecuul in porties overgeschreven in een ander nucleïnezuur molecuul, het RNA. Het RNA op haar beurt wordt vertaald in eiwitten. En eiwitten zijn de moleculen die het werk verrichten om de cel te laten functioneren.

Deze beschrijving is een zeer simpele weergave van de werkelijkheid. Wat stand houdt is dat DNA, RNA en eiwitten moleculen zijn. Of om het anders te zeggen de erfelijke eigenschappen van alle organismen liggen vast in chemicaliën. Dit heeft gevolgen want wat zo pas nog het verdubbelen van DNA, het overschrijven in RNA en vertalen in eiwitten werd genoemd kan als eufemisme worden beschouwd. De processen verdubbelen, overschrijven en vertalen zijn in werkelijkheid chemische reacties. Of te wel processen waarbij moleculen van structuur veranderen.

Er bestaat een droom dat chemische reacties in biologische processen perfect verlopen. Het verdubbelen van DNA in een identiek tweede DNA vergt miljoenen chemische reacties. In een cel kan een chemische reactie die niet volgens plan

verloopt verstreckende gevolgen hebben. Dat geldt in het bijzonder voor de synthese van nucleïnezuren in de cellen van organismen. Immers, een fout bij de DNA productie leidt tot een fout in het RNA, waardoor vervolgens een abnormaal eiwit wordt gevormd. Zo'n nieuw eiwit doet zijn werk niet, slecht of kan zelfs een andere werking hebben. Tijdens het leven van een cel treden er tal van onregelmatigheden op. Zo vindt er op het ogenblik in ons lichaam DNA synthese plaats en dat gaat heel wat keren mis. Om te kunnen overleven heeft de cel verschillende in het DNA vastgelegde mechanismen om die fouten weer op te heffen. Een nieuw gesynthetiseerd DNA wordt door eiwitten gecontroleerd en zonodig hersteld.

Nog meer fouten treden op bij de productie van eiwitten in onze cellen. De eiwitten, de werkpaarden van de cel, eenmaal gesynthetiseerd met behulp van de informatie in de nucleïnezuren bestaan uit een keten van bouwstenen die aminozuren heten. Een actief eiwit moet niet alleen worden gezien als een keten van aminozuren, maar minstens even belangrijk is de vorm. Een bepaalde vorm is gekoppeld aan de activiteit van het eiwit molecuul. De keten van aminozuren vouwt zich en de vorm die ontstaat wordt daarna weer bijgesteld door een aantal veranderingen. Eiwitten worden veranderd met fosfaat groepen, krijgen vetstaarten of worden voorzien van suikers. Dit houdt een groot aantal chemische reacties in. Chemische reacties hebben de neiging niet perfect te verlopen. En wat blijkt, in de cellen van ons lichaam haalt zo'n 30% van de gesynthetiseerde eiwitten de eindstreep van goed gevouwen en dus actief niet. Alle eiwitten die in de cellen van ons lichaam worden gesynthetiseerd, worden gecontroleerd op kwaliteit en in een gezond organisme bestaat er een mechanisme dat niet goed werkende eiwitten rücksichtlos afbreekt. Ook dit controlemechanisme is een verzameling van chemische reacties.

Fouten in biologische processen door niet perfect verlopende reacties worden teniet gedaan door een herstelmechanisme voor een fout in DNA en een afbraakmechanisme voor verkeerde eiwitten. Het samenspel van biologische processen mag zonder aarzeling perfect worden genoemd. Echter, biologische processen zijn aan dezelfde wetten onderworpen als experimenten in het laboratorium. Voor sturing van een hogere macht zijn tot nu toe geen aanwijzingen gevonden.

Een cel is een chemische fabriek en de reacties in een cel worden in vergelijking met dezelfde reacties in het laboratorium onnavolgbaar efficiënt uitgevoerd. We kunnen de synthese van DNA in een cel en het laboratorium met elkaar vergelijken. Ongeveer dertig jaar geleden heb ik als student scheikunde het vak van organische synthese geleerd in de groep van professor Van Boom. Het belangrijkste onderzoeksdoel van die groep was in die tijd de synthese van nucleïnezuren. De organische synthese maakt gebruik van bestaande moleculen die bijvoorbeeld uit natuurlijke bronnen worden geïsoleerd. Voor nucleïnezuren zijn dat vier bouwstenen, de zogenoemde nucleosiden. Deze bouwstenen bestaan uit een suikergedeelte dat vast zit aan de nucleobase. Het enige wat moet gebeuren is het verbinden van deze nucleosiden door middel van een fosfaatbrug. Dat lijkt eenvoudig maar valt in de praktijk tegen omdat nucleosiden en fosfaat groepen op meerdere wijzen met elkaar kunnen reageren. Zonder voorzorgsmaatregelen wordt een ongedefinieerd mengsel gebrouwen. In laboratoriumtermen heet dat het produceren van een bakje teer. Om twee nucleosiden op natuurlijke wijze, via een fosfaatbrug aan elkaar vast te rijgen moeten alle posities in het nucleoside die geen reactie mogen ondergaan afgeschermd worden. Dit afschermen gebeurt door middel van reacties waarbij gebruikt

wordt gemaakt van beschermende groepen. In andere woorden voordat de eigenlijke binding tussen twee nucleosiden wordt aangebracht wordt elk nucleoside voorzien van toeters en bellen. Nadat de fosfaatbinding tot stand is gebracht moeten de toeters en bellen weer worden verwijderd om zodoende het natuurlijk voorkomende dinucleotide in handen te krijgen. Het maken van een dimeer kostte mij in mijn studententijd al gauw 20 reacties en nam een paar maanden in beslag. Immers chemische reacties verlopen zelden perfect en na elke reactie moet het product gezuiverd en gekarakteriseerd worden. Er wordt gestart met een gram aan nucleoside en aan het eind van de rit houdt men enkele milligrammen van het zuivere dinucleotide over.

Nu er twee nucleosiden in het laboratorium met elkaar zijn verbonden kunnen we kijken hoe de DNA synthese in een cel verloopt. De reacties in een cel gaan ongelooflijk snel. In zoogdieren bijvoorbeeld worden per seconde 50 nucleosiden toegevoegd aan de groeiende DNA keten. Waar ik maanden voor aan het werk was gebeurde gedurende 0.02 seconde in mijn lichaam.

De vraag kan gesteld worden hoe dat mogelijk is. Het verschil zijn de reactieomstandigheden. In het laboratorium worden de moleculen in een glazen kolf, het reactievat gemengd en reageren nadat ze met elkaar in botsing zijn gekomen. In de cel wordt niet gemengd. De moleculen bevinden zich in een bepaald compartiment bijvoorbeeld de celkern en de moleculen reageren pas nadat zij elkaar herkend hebben. Zo herkent in DNA de A base de T base en de C de G base. Deze herkenning zorgt ervoor dat de reactie in de juiste richting gaat. De reacties vinden bovendien plaats onder invloed van enzymen, gespecialiseerde eiwitten, die een reactie sturen door de reactiepartners te herkennen en bij elkaar te brengen. Chemicaliën in de context van de cel zijn best gezellig. Ze

begroeten elkaar op een bepaalde locatie, bij herkenning gaan ze bij elkaar zitten en bij welbevinden gaan ze een reactie aan tot een nieuw molecuul.

De droom bestaat dat met enzymen alle moleculen te synthetiseren zijn. Ik heb zojuist de enzymgekatalyseerde biosynthese van DNA uiteengezet. Het zal duidelijk zijn dat we dit proces, de synthese van een genoom, voorlopig in het laboratorium niet zullen evenaren. In mindere mate geldt dat ook voor andere in de natuur voorkomende moleculen, zoals eiwitten. Dit is logisch, want de natuur heeft niet alleen miljoenen jaren de tijd gehad om moleculen te selecteren waaruit het leven is opgebouwd, maar heeft al die tijd ook kunnen gebruiken om de synthese van deze bouwstenen te optimaliseren.

Om de meerwaarde van de organische synthese te kunnen begrijpen moeten we vooral kijken naar wat de natuur niet kan. Bijvoorbeeld, om bij de synthese van DNA oligonucleotiden te blijven: de natuur heeft veel meer moeite dan de chemicus om bruikbare hoeveelheden van korte (10 tot 20 meren) oligonucleotiden te maken. Deze synthetische DNA stukjes vonden en vinden veel gebruik in de levenswetenschappen, bijvoorbeeld in de opheldering van genetische codes.

Dan heb ik het alleen nog maar over moleculen die in de natuur voorkomen. Het komt vaker voor dat men een molecuul wil hebben, dat op een biomolecuul lijkt, maar net even andere eigenschappen bezit. Het blijkt dat de natuur minder geschikt is om dergelijke moleculen te bereiden. Laat staan wanneer moleculen met een set van eigenschappen worden nagestreefd die niet in de natuur voorkomt. Het is belangrijk de beperkingen van de natuur onder ogen te zien. De droom dat alle chemische processen vervangen kunnen worden door biokatalyse berust wat mij betreft op een illusie. Het wordt een nachtmerrie als we naar een situatie toegaan

waarin geëist wordt dat alle nieuwe moleculen met wenselijke eigenschappen, bijvoorbeeld potentiële geneesmiddelen, alleen via biologische processen ontwikkeld mogen worden.

Moleculen hebben in hun structuur vastgelegde eigenschappen. De droom bestaat dat alle eigenschappen van een molecuul kunnen worden vastgelegd en voorspeld met behulp van wiskundige formules. De eigenschappen van moleculen kunnen worden opgedeeld in fysische en chemische eigenschappen. Fysische eigenschappen, waarvan het kook- en smeltpunt en de kleur de meest eenvoudige voorbeelden zijn kunnen in een getal of een wiskundige formule worden uitgedrukt. Zoekend naar alle eigenschappen van moleculen bieden de fysische eigenschappen een schijnbare vorm van zekerheid. De getallen zijn hard maar er wordt geen totaalbeeld gegeven want inzicht in de mogelijkheden van moleculen om reacties aan te gaan ontbreekt. Deze laatste eigenschappen onderzoekt de chemie. Chemische eigenschappen zijn iets ingewikkelder en kunnen voorlopig niet in een getal of wiskundige formule worden omgeschreven. Het streven van de exacte wetenschappen om alles om te zetten in een wiskundige formule is hier nog lang niet bereikt.

Elke tak van wetenschap bedient zich van een taal. De taal van de scheikunde is niet de wiskunde maar de structuur van moleculen. Een molecuul is een ontzettend klein deeltje, en de structuurformule of de structuur is een weergave daarvan. De structuur van een molecuul is geen uitvergroete foto, maar een tekening. Wanneer we een vergelijking trekken met het maken van een portret is het niveau van de tekening veel eerder dat van een kleuter dan van een schilder als Rembrandt. In de tekening worden alleen de meest belangrijke onderdelen weergegeven, terwijl minder belangrijke zaken zonder schroom worden weggelaten. De atomen worden weergegeven met de

letters uit het periodiek systeem en de bindingen worden zichtbaar gemaakt door een lijn. De lengte van de lijn zegt weinig over de werkelijke lengte van de binding. Vaak worden veel voorkomende atomen als koolstof en waterstof weggelaten om de tekening en daarmee de structuur inzichtelijk te maken. Een chemicus kijkt naar de structuur van een molecuul en kan vervolgens een voorspelling maken over de eigenschappen.

De synthetische chemie onderzoekt de eigenschappen van moleculen door bestaande en nieuwe moleculen te maken en te analyseren. De synthetische chemie is een experimenteel vak. Wat voorspeld wordt moet gecontroleerd worden. Er wordt in dit vak veel gedacht, gepraat en gelachen maar de meeste tijd is men met een proefje bezig. Een proef is in eerste benadering niets anders dan het op gecontroleerde wijze bij elkaar brengen van moleculen die moeten reageren. De meest eenvoudige opstelling is rondbodempkolf met een inhoud die geroerd wordt. Sommige wetenschappers suggereren dat het synthetiseren van moleculen hetzelfde is als bakken en braden. Voor hen is de synthetische chemie niet te begrijpen, immers niet in formules te vangen, en door de vergelijking met kookactiviteiten kan het worden teruggebracht tot iets onbelangrijks. Koken en het synthetiseren van een verbinding vertonen wel enige gelijkenis. Het roeren, verwarmen en filtreren zijn handelingen die zowel de kok als de chemicus verrichten. Het is ook duidelijk dat koken een chemisch proces is. Het grote verschil is dat het bij een chemisch experiment om de moleculen gaat en bij koken om zaken als smaak en reuk. Koken wordt uitgevoerd volgens de regels van de alchemie, terwijl een synthetisch experiment wetenschappelijk verantwoord is. Terwijl een kok geen weet heeft van de moleculaire veranderingen probeert een syntheticus deze gericht te sturen. De kookkunst heeft een hoog niveau bereikt maar de chemie van het koken staat in de kinderschoenen.

De synthetische chemie ontwerpt en synthetiseert moleculen om biologische processen te begrijpen en te beïnvloeden. Ik zal een voorbeeld behandelen uit de koolhydraat of suikerchemie. Lange tijd werd van suikers verondersteld dat zij slechts dienden als energiebron of als moleculen die steun geven aan celwanden. In de loop der tijd is duidelijk geworden dat koolhydraten ook een rol spelen bij andere biologische processen. Zo wordt het verschil in bloedgroepen tussen mensen bepaald door de aanwezigheid van een bepaalde suikerstructuur. Hoewel in mijn studententijd de nucleïnezuur chemie in de groep van professor Van Boom het belangrijkste onderzoeksdoel was, zag hij in een vroeg stadium het belang van koolhydraten in. Stan van Boeckel was een van de eerste studenten in de groep die dit onderwerp bewerkte. Na een succesvolle promotie vertrok hij naar het bedrijf Organon. Zijn droom was het uitvinden van een geneesmiddel.

In Oss ging Van Boeckel werken aan de ontwikkeling van een nieuw antistollingsmiddel. Het bestaande middel heparine wordt uit dierlijke organen geïsoleerd. Er werd verwacht dat er in de nabije toekomst een dag zou komen waarop een tekort aan heparine zou ontstaan. Heparine bestaat uit een lange keten van suikermoleculen die voorzien zijn van negatief geladen sulfaatgroepen. Er was ontdekt dat maar een klein deel van het heparine, een pentasaccharide verantwoordelijk is voor de antistollingswerking. Een pentasaccharide bestaat uit vijf verschillende suikermoleculen op een rij. De synthese van zo'n pentasaccharide is ook nu nog een grote uitdaging en kan voor die tijd als een bijna onmogelijke opdracht worden gezien. Dit komt omdat gaande van nucleïnezuren naar eiwitten naar koolhydraten de variatie in structuur enorm toeneemt. Niet alleen het aantal verschillende bouwstenen neemt toe maar ook de wijze waarop deze met elkaar zijn verbonden. De

synthese van een pentasaccharide, zoals het heparine fragment is daarom veel moeilijker dan een eiwit of nucleïnezuur dat uit 5 bouwstenen bestaat. Daarnaast moesten de Organon onderzoekers rekening houden met het gegeven dat het pentasaccharide niet alleen in het laboratorium maar ook op fabrieksschaal moest worden gesynthetiseerd. In 1982 werd met een groep van chemici gestart. Verschillende synthese wegen werden uitgeprobeerd. En wat een onmogelijke opgave leek leidde in 1988 tot een molecuul dat de eerste klinische fase in kon gaan. In 60 reactie stappen was een pentasaccharide gesynthetiseerd dat in meerdere opzichten verbeterde eigenschappen heeft in vergelijking met het uit dierlijke bron afkomstige heparine product. Inmiddels is het pentasaccharide als geneesmiddel op de markt. Een organisch chemicus, ook in Nederland, kan dus een geneesmiddel uitvinden.

Het moment is aangebroken om U iets te vertellen van wat mij nu en in de toekomst zal bezighouden in mijn vakgebied aan de Leidse universiteit. Mocht u een allesomvattende toekomstvisie van mij verwachten, waarin ik mijn eigen vakgebied centraal stel, dan moet ik u teleurstellen. Het uitvinden van een geneesmiddel, hoewel de droom van veel chemici, is slechts weinigen gegeven. Dat geldt in het bijzonder voor wetenschappers die werken aan een academische instelling en ik maak me daarover nauwelijks illusies. Wel koester ik de hoop een bijdrage te leveren in die richting. Bijvoorbeeld door met behulp van door ons ontworpen moleculen een biologisch proces beter te leren begrijpen, of een aanzet te geven tot een nieuwe klasse van biologisch actieve moleculen. Mijn doelstellingen betreffen een verdere verdieping van de mogelijkheden om biomoleculen en analoga daarvan te synthetiseren. Daarin zijn we wel ambitieus: de moeilijkheidsgraad zal blijven toenemen, zowel wat betreft de

basisstructuur als de randvoorwaarden daaraan gesteld door een achterliggende medisch-biologische vraagstelling.

Alle biomoleculen, de nucleïnezuuren, eiwitten en suikers, zijn me even lief, en we zullen ze allemaal blijven bestuderen. Ik zal hier speciaal aandacht geven aan de suikers.

Waarom suikers: om te beginnen omdat de structuren zeer tot de verbeelding spreken. Al die functionaliteiten, al die verschillende bouwstenen op verschillende manieren aan elkaar gekoppeld. Als organisch chemicus spreek je dan van een grote uitdaging: hoe kunnen we al deze structuren op een efficiënte manier maken? Allereerst zal geïnvesteerd moeten worden in het ontwerpen en synthetiseren van goed uitgeruste bouwstenen. Vervolgens moet een goede manier worden gevonden om deze bouwstenen aan elkaar te koppelen. Deze koppelingsreactie, glycosylering geheten, is een van de grote uitdagingen van de synthetische chemie. Het streven naar de ontwikkeling van een algemene geautomatiseerde suikersynthese moet dan ook voorlopig bij de fabels worden ingedeeld.

De keuze van de suikerstructuren is mede ingegeven door de mogelijke toepassingen. Dit laat zich het best illustreren aan de hand van doelstructuren van bacteriële oorsprong. Het is al langer bekend dat suikerstructuren aanwezig op bacteriële ziekteverwekkers van invloed zijn op het menselijk immuunsysteem. Soms ten voordele, als een immuunrespons gericht op een suikerstructuur tot gevolg heeft dat een infectie op eigen kracht bestreden wordt.

Soms ten nadele, bijvoorbeeld wanneer het disaccharide lipid A dat vrij komt bij een infectie tot een dusdanig heftige immuunreactie leidt dat er septic shock optreedt, vaak met de dood tot gevolg.

Vrijwel altijd echter geldt dat fundamenteel begrip van de

moleculaire processen die ten grondslag liggen aan de reactie op lichaamsvreemde suikerstructuren ontbreekt en dat het ontrafelen van deze processen tot nieuwe immuuntherapieën kan leiden. De eerste voorbeelden van gedefinieerde, op suikers gebaseerde synthetische vaccins zijn inmiddels in de literatuur verschenen. Het lijkt me mooi om een bijdrage te leveren aan dit veld van onderzoek. Ik ben er van overtuigd dat de Leidse kennis op het gebied van de suikersynthese, in combinatie met immuologische kennis aanwezig in de groep van Kees Melief op het LUMC, zulks ook mogelijk maakt.

Nu ik in brede lijnen het veld van onderzoek waarin ik me beweeg heb geschetst is het tijd om iets te zeggen over de plek waar het een en ander plaatsvindt, de universiteit.

Voor de maatschappij is de universiteit een onaantastbaar instituut. Dat neemt niet weg dat de universiteit onderhouden en soms gerenoveerd moet worden. Als onderdeel van het laatste wordt de universiteit inmiddels ook als een produkt beschouwd en produkten moeten aan de man worden gebracht. Naast voorlichting zoekt men toevlucht tot reclame. De noodzaak daartoe wordt versterkt doordat men op regeringsniveau wenst dat universiteiten zich van elkaar moeten gaan onderscheiden. De beste onderscheidt zich in positieve zin altijd van de rest. Het is deze droom, die de universiteiten het publiek proberen aan te praten. De Leidse universiteit probeert zich als de beste universiteit in de markt te zetten. Natuurlijk verschijnen er lijstjes waarop universiteiten worden gerubriceerd. Ook iets geleerd van de Google-generatie heb ik met behulp van internet een lijst gevonden met de Leidse universiteit op plaats 63 in de wereld en 16 in Europa. Wat dat lijstje betekent vergt enige studie, die ik niet op heb kunnen brengen.

De vraag rijst of het aanpraten van de droom de beste te zijn

gevaarlijk is. Waarschijnlijk niet. Alle universiteiten in Nederland zijn streekgebonden. Zelf kom ik uit Katwijk aan Zee en ik ondersteun de daar heersende mening dat Katwijk het beste dorp is van de wereld. De rest van de wereld lijkt niet gebukt te gaan onder deze plaatselijke opvatting. Het is voor mij onduidelijk of de streekgebondenheid van de Nederlandse universiteiten kan en moet veranderen. Het Amerikaanse model overnemen is niet realistisch en de ingrijpende maatregelen die nodig zijn leiden tot niet te voorspellen resultaat.

Een meer specifieke manier waarop universiteiten zich profileren is de kwaliteit van hun onderzoek. Het gebrek aan belangstelling in de maatschappij voor de exacte wetenschappen maakt dat deze een brede boodschap uitdragen.

De natuurkunde heeft een ijzersterk verkooppraatje door te beweren op zoek te zijn naar de theorie van alles. Deze allesoverheersende theorie zou verkregen kunnen worden door de relativiteitstheorie met de quantummechanica te verbinden. Voor een buitenstaander als ik lijkt het erop dat hier de predestinatieleer van het gereformeerde geloof in een wiskundige formule zal worden omgeschreven. De sterrenkunde heeft ook een goed verhaal. Uiteindelijk belooft deze discipline de vragen waar we vandaan komen en waar we naar toe gaan te beantwoorden. De scheikunde komt er veel minder goed vanaf. Binnen de exacte disciplines probeert de scheikunde de positie te verwerven van centrale wetenschap. Het is een ambitie die niet wordt geloofd. Naar de maatschappij draagt de chemie de droom uit dat chemie overal is. De chemie wil hiermee het belang van het vakgebied vestigen maar de gemiddelde burger heeft geen boodschap aan het belang van moleculen en hun reacties. De link van scheikunde naar zaken als nieuwe geneesmiddelen, schonere brandstoffen, betere materialen, milieuvriendelijke

schoonmaakmiddelen wordt niet gelegd. De droom van de scheikunde is misschien het dichtst bij de werkelijkheid maar wordt tegelijkertijd door het publiek het minst geaccepteerd. Er zal naar een nieuw imago gezocht moeten worden.

Om zulks tot stand te brengen is het nodig dat wetenschappers in staat zijn om hun onderzoeksresultaten uit te leggen. Wetenschappers hebben moeite om de resultaten van hun onderzoek in beschaafd Nederlands om te zetten. Een oorzaak is het gegeven dat elke discipline zich van een eigen jargon bedient. Een bijkomend gegeven is dat wetenschappers een andere invulling geven aan dagelijkse termen. Voorbeelden zijn woorden als moeilijk, makkelijk en probleem.

Makkelijk betekent: ik heb het begrepen en is meestal niet vrij van arrogantie. Rijk geworden in het eigen vakgebied draagt de wetenschapper uit dat ieder ander over hetzelfde inzicht zou kunnen beschikken. De moeite die nodig was om het inzicht te verkrijgen wordt meestal vergeten. Moeilijk in wetenschappelijke taal is uitdagend en heeft in het algemeen een positieve bijklank. Een wetenschapper zonder vraagstelling is uitgeteld en dient een ander beroep te kiezen. Voor zijn vraagstelling gebruikt de onderzoeker vaak het woord probleem. Waar in het dagelijkse leven problemen het plezier vergallen wordt in de wetenschap het plezier door problemen juist verhoogd.

De onmacht van de wetenschapper wordt versterkt door het beeld dat de maatschappij van wetenschap heeft. De maatschappij heeft als droom dat de wetenschap de absolute waarheid levert en wetenschappelijk onderzoek louter wetten en ideale oplossingen biedt voor de door hen gestelde problemen. Er wordt gedacht dat aan elk wetenschappelijk gegeven niet mag worden getwijfeld. Politici maken tegenstanders monddood met de mededeling dat hun

argumenten wetenschappelijk bewezen zijn. Echter, wetenschappelijk onderzoek beschrijft processen en bedenkt theorieën daarover en controleert die met experimenten. Wetenschappers dienen te worden ingedeeld bij de twijfelaars. Wetenschappelijk onderzoek is daarnaast veelal in een specifiek verband geïnteresseerd en er wordt minder aandacht besteed aan de universele samenhang van alles. De pogingen van politici en beleidsmakers het universitaire onderzoek onderdeel te maken van de maakbare samenleving zijn gedoemd te mislukken. Op de universiteit wordt voornamelijk fundamenteel onderzoek verricht en de misvatting bestaat dat zulk onderzoek niet bijdraagt aan de kenniseconomie. Het is een feit dat de westerse maatschappij doordrenkt is van toepassingen van fundamenteel wetenschappelijke kennis en dat deze veelal op universiteiten is verworven.

Wetenschappers zijn overigens prima in staat zich in hun onderzoeksplannen te laten leiden door maatschappelijke vraagstellingen. Chemici dromen bijvoorbeeld van het maken van een geneesmiddel of van schonere brandstof. Dit kan uit ideële overwegingen, maar komt ook voort uit de neiging op te vallen, om anders gezegd een Nobelprijs te mogen afhalen. In ons land heerst de gedachte 'doe maar gewoon, dan doe je al gek genoeg.' Dit gaat niet op voor de wetenschap. In de wetenschap moet je opvallen, bijvoorbeeld door collega onderzoekers ervan te overtuigen de door jouw verkregen resultaten te gebruiken. Opvallen is goed en misschien zelfs noodzakelijk. In dit verband bestaat de droom dat wanneer iemand boven het maaiveld uitsteekt onmiddellijk wordt gekortwiek. Wat de geschiedenis van personen is die altijd of te lang onder het maaiveld zijn gebleven is in het algemeen onbekend. In het onderzoek is dat laatste duidelijker. Onderzoekers die niet boven het maaiveld uitsteken worden in

die wereld niet serieus genomen en uiteindelijk in gunstige omstandigheden weggepromoveerd.

Een universiteit is een school, die verschilt van alle andere scholen dat zij zich niet alleen richt op het overdragen van kennis, maar tevens tot doel heeft om nieuwe kennis te verwerven. Door deze unieke doelstelling is het haast vanzelfsprekend dat instromende studenten een cultuurschok krijgen. Bij het verwerven van eerstejaars studenten is de droom ontstaan dat de overgang van de middelbare school naar de universiteit naadloos zou kunnen verlopen. De aansluiting van middelbare school naar universiteit is een belangrijk onderwerp waar leraren op de middelbare scholen en universiteiten veel energie in steken. Het ministerie van onderwijs doet een duit in het zakje door met een grote regelmaat vernieuwende maatregelen af te kondigen. Zo worden in 2007 de profielen natuur en techniek en natuur en gezondheid in het middelbaar onderwijs opnieuw bijgesteld. Het ministerie wekt de indruk dat zij bij voorkeur nieuwe maatregelen uitvaardigt, voordat de vorige goed en wel op de middelbare school en universiteit zijn uitgevoerd.

De aansluiting draait om de termen kennen en kunnen. De kennis van de aankomende student is afhankelijk van het gekozen profiel. Iemand kan bijvoorbeeld scheikunde gaan studeren met een minimale kennis van een onmisbaar vak als biologie. Veel docenten van eerstejaars colleges hebben een voor de hand liggende oplossing verzonnen. De kennis van de eerstejaars studenten wordt als nul verondersteld en de nodig geachte basis wordt in een verhoogd tempo aan hun gepresenteerd. Wat voor veel vakken mogelijk is, lijkt voor het vak wiskunde ondoenlijk. Zowel leraren als studenten achten het wiskundeonderwijs op de middelbare school onder de maat. Studenten klagen dat zij op de universiteit bijlessen in

wiskunde moeten gaan volgen of hun studie zelfs moeten beëindigen vanwege de wiskunde. Een oplossing voor dit probleem is niet nabij. Op weg naar een mogelijke oplossing acht ik een zekere heroverweging van wiskunde van belang. In scheikundeopleidingen worden wiskundecolleges altijd in het eerste jaar gegeven. Opstellers van een curriculum scheikunde kost het vaak moeite om specifieke scheikunde vakken in het eerste jaar opgenomen te krijgen door de tijd die wiskunde en soms ook natuurkunde nodig hebben. Daarentegen blijkt dat studenten in bijvoorbeeld de organische richting in de latere fase van hun studie en hun maatschappelijke carrière nauwelijks gebruik maken van die wiskundige kennis. Tegelijkertijd is het duidelijk dat de wiskunde van het eerste jaar onvoldoende is om een belangrijke richting als de theoretische scheikunde aantrekkelijk te maken. Door de droom dat wiskunde de enige manier is om analytisch denkvermogen te kweken los te laten wordt het misschien mogelijk wiskunde te geven op de plaats en de tijd waar dat nodig is.

Het streven om voldoende aantallen studenten te werven en deze binnen de daartoe gestelde tijd naar een goed diploma te brengen heeft een stoet van al of niet doorgevoerde maatregelen te weeg gebracht. De student wordt geconfronteerd met zaken als selectie aan de poort, al of niet bindend studieadvies en een andere studiefinanciering. De docent dient de student te ondersteunen met bijscholingscursussen en een intensieve begeleiding. De beleidsmakers dromen dat het onderwijs verbeterd wordt door het onderwijssysteem transparant te maken. Haaks op de trend in de maatschappij beweegt het onderwijs zich in een tijdsverslindend opstellen van niet uit te voeren regels en vaak nutteloze verslaggeving daarvan.

Hier aangekomen zal een enkeling onder u denken dat mijn verhaal somber begint te worden. Echter zij die dat denken hebben zitten dromen. Immers, aan de universiteit worden problemen niet als negatief gezien maar als een uitdaging. De uitdaging op het gebied van het onderwijs is de afgelopen jaren met verhoogde inspanning ter hand genomen. Een paar weken geleden is de nieuwe scheikundeopleiding Molecular Science & Technology, MST van start gegaan waar veel van kan worden verwacht. Deze nieuwe bacheloropleiding wordt uitgevoerd in samenwerking met de Technische Universiteit Delft. Het MST-curriculum omvat een gemeenschappelijk programma, waar de student in aanraking wordt gebracht met zoveel mogelijk onderdelen van de scheikunde. In het tweede jaar heeft de student de keuze zich te verdiepen in datgene waar zijn of haar belangstelling naar uit gaat. Van belang is dat bachelors met als specialisatie scheikunde een diploma in handen krijgen dat op te vatten is als een gemoderniseerde vorm van de oude scheikundeopleiding.

Het vernieuwende karakter van de MST opleiding komt ook tot uiting in de onderwijsvorm. Een interessant onderdeel is het 'leren onderzoeken'. Dit houdt in dat de meeste practica niet meer centraal maar in de verschillende onderzoeksgroepen van Delft en Leiden worden uitgevoerd. Voordeel van deze aanpak is dat de student in een vroeg stadium met het echte onderzoek in aanraking komt. Daarmee wordt de student beter gemotiveerd en geholpen een juiste keuze voor de specialisatie te maken. Twijfel wordt ingegeven of het een en ander goed te organiseren is. Mijn optimisme is deels gebaseerd door de wijze waarop de bio-organische synthese groep in de loop der jaren het onderwijs in de groep heeft aangepakt. Zonder al te veel rekening te houden met de achtergrond, dat wil zeggen post-doc, aio, hoofdvak- of bijvakstudent, krijgt iedereen een

zuurkast toegewezen om proeven te doen. Het door elkaar husselen van personen met verschillend kennisniveau en talenten levert een stimulerende omgeving op, waarbij iedereen van elkaar leert. De aandacht is niet gericht op de beste of de minder goede student maar op de vermeerdering van kennis.

In deze context wordt duidelijk gemaakt dat de synthetische chemie een zelfstandige discipline is, die het meest tot zijn recht komt in een multidisciplinaire context. Professor Van Boom, mijn te vroeg overleden leermeester en de grondlegger van de bio-organische synthese groep in Leiden, streefde naar een zo groot mogelijke onafhankelijkheid voor zijn groep maar ging op voorhand geen enkele samenwerking uit de weg. Dertig jaar heb ik in zijn laboratorium verkeerd en zonder hem had ik hier niet gestaan.

Samen met mijn collega's Hermen Overkleef, Mark Overhand en Dima Filippov zullen we zijn nalatenschap bewaren en trachten die verder te perfectioneren. We worden daarin gesteund door de analisten Hans van den Elst, Nico Meeuwenoord en Rian van den Nieuwendijk, terwijl Caroline de Bruin borg staat voor een effectieve oplossing van de logistieke problemen.

Aan het eind van mijn betoog gekomen wil alle collega's binnen de faculteit bedanken voor hun samenwerking. Jan Reedijk dank ik voor de steun en de helderheid die hij mij de loop der jaren heeft geboden. Jaap Brouwer voor zijn vertrouwen en zijn stimulerende werking op het gebied van het onderwijs. Ik dank een rij van mensen voor hun niet aflatende inspanningen om het scheikundeonderwijs te continueren en te verbeteren. Ik kan niet alle namen noemen maar ik neem

mijn baret af voor de leden van de SOOS, de opleidings- en examencommissie alsook de TOA's.

Mijn eigen stijl als docent is in belangrijke mate beïnvloed door de coaching van Gerrit Lodder, Jan Cornelisse en Arne van der Gen.

In mijn wetenschappelijk werk ben ik dankbaar voor de samenwerking met diverse groepen in binnen- en buitenland. Bij het NKI zijn dat de groepen van Piet Borst, Jacques Neefjes en Huib Ovaa. Bij het AMC Hans Aerts. Bij Het LUMC Kees Melief, Ferry Ossendorf, Frits de Koning en Jan-Wouter Drijfhout. Bij TNO Daan Noort en Louis Cohen. Peter Hoogerhout en Han de Neeling van het NVI. Cees Hilberts en Hans Heus van de Radbouduniversiteit Nijmegen. In Amerika Alexander Rich, Hidde Ploegh, Sidney Hecht en Geert-Jan Boons. In Taiwan Andy Wang. In Italië Luigi Xodo. Ook beleef ik veel genoegen aan de samenwerking met verschillende bedrijven zoals Crucell en Solvay. Een bijzonder vermelding verdient de stimulerende invloed van Stan, Marco, Rogier, Nicole, Jack, Martin, Howard en Gerrit, die werken bij Organon.

En tenslotte. Alle studenten en aio's, post-docs en andere geleerden, die de Biosyn-groep hebben bevolkt en nu lid zijn komt de eer toe dat zij het overgrote deel van het werkelijke onderzoek - dat wil zeggen de experimenten - hebben uitgevoerd. Zonder hen zou onze werkgroep maar ook de universiteit een illusie zijn. Als toekomstige studenten even eigenwijs en vrolijk zijn gaan we een geweldige tijd tegemoet.

Ik dank de faculteit en universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik heb gezegd.

Bibliografie

- Organic Chemistry, Clayden, Greeves, Warren and Wothers (Oxford University Press, 2001).
- Advanced Organic Chemistry (fourth edition), C.A. Carey, R.J. Sundberg (Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001).
- Carbohydrates in chemistry and biology, eds B Ernst, G.W. Hart, P. Sinaÿ (Wiley-VCH, Weinheim, 2000).
- The organic chemistry of sugars. Eds D.E. Lecy, P. Fügedi (Taylor & Francis group, 2006).
- J.H. van Boom, Synthesis of Oligoribonucleotides via phosphotriester intermediates, *Heterocycles*, 7, 1197-1226 (1997).
- Chemie achter de Dijken, red. H. van Bakkum, J. Reedijk, S. Rozendaal (Edita KNAW, 2001).
- Louis Paul Boon, *De Kapellekensbaan* (Arbeiderspers, 1953)
- Vincent Icke, *De eekhoornformule* (Prometheus, 2001).
- Jaap van Heerden, *Schrikbewind der verzinsels* (Prometheus, 1996).
- André Klukhuhn, *De geschiedenis van het denken* (Bert Bakker, 2003).
- Peter Watson, *Wrede Schoonheid* (Het Spectrum/Manteau, 2001).

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. G.A. VAN DER MAREL



- 1982 staflid Bio-organische Synthese groep
- 1987 universitair docent Organische Chemie
- 1992 universitair hoofddocent Organische Chemie
- 2005 hoogleraar Synthetische Organische Chemie

Veel verschijnselen en processen in de natuur zijn terug te brengen op de interactie tussen moleculen en de daarbij behorende reacties. Het synthetiseren van natuurlijk voorkomende verbindingen geeft niet alleen fundamenteel inzicht in de structuur en reactiviteit van moleculen, maar maakt het tevens mogelijk om te analyseren hoe biologische processen op moleculair niveau verlopen. Door derivaten en analoga te ontwerpen en te synthetiseren biedt de organische chemie middelen om biologische processen te beïnvloeden.



Universiteit Leiden